

CASE REPORT

卵巣腫瘍内への転移をきたした肺大細胞神経内分泌癌の1例

鏑木翔太¹・菅野哲平¹・野呂林太郎¹・
清家正博¹・久保田馨¹・弦間昭彦¹

A Case of Metastasis to Ovarian Tumor from Pulmonary Large-cell Neuroendocrine Carcinoma

Shota Kaburaki¹; Teppei Sugano¹; Rintaro Noro¹;
Masahiro Seike¹; Kaoru Kubota¹; Akihiko Gemma¹

¹Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Ovarian metastasis from lung cancer is rare, with tumor-to-ovarian tumor metastasis even rarer. **Case.** A 79-year-old woman with a 1-month history of coughing was referred to our hospital. She was diagnosed with lung cancer as well as an ovarian tumor. Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) did not show any accumulation in the ovarian tumor, so we judged this lesion to be benign. The patient underwent surgical resection, and the pathological diagnosis was a pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) pT3N1M0 stage IIIA. Thirteen months after surgery, the blood level of pro-gastrin-releasing peptide was elevated. A PET/CT scan showed a high fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in the ovarian tumor. We suspected primary or metastatic ovarian cancer. Total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and omentectomy was performed. The ovarian tumor was composed of mixed populations of spindle- and round-shaped tumor cells. The spindle-shaped tumor cells were diagnosed as forming an ovarian fibroma. However, the round-shaped tumor cells showed a morphology similar to that of the LCNEC with regard to positive neuroendocrine tumor markers according to an immunohistochemical analysis. Therefore, we diagnosed this as metastasis to an ovarian tumor from the LCNEC. **Conclusion.** We encountered a patient with a pulmonary LCNEC showing a tumor-to-ovarian tumor metastasis. We should consider the possibility of tumor-to-tumor metastasis for any benign tumor showing elevated tumor marker levels.

(JLCC. 2019;59:88-93)

KEY WORDS — Lung cancer, Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma, Tumor-to-tumor metastasis, Ovarian fibroma

Corresponding author: Masahiro Seike.

Received November 13, 2018; accepted December 25, 2018.

要旨 — **背景.** 肺癌による卵巣転移の頻度は低い、卵巣腫瘍内への腫瘍内転移はさらに稀である。 **症例.** 79歳女性。1ヶ月間続く咳嗽を認め、精査目的のために当院へ紹介。気管支鏡検査にて肺癌と診断された。卵巣腫瘍も併存していたがPET/CTでFDGの異常集積がないため、良性腫瘍と判断した。肺癌に対し外科的肺切除術を施行し、肺大細胞神経内分泌癌 (large-cell neuroendocrine carcinoma; LCNEC), stage IIIA 期 (pT3N1M0) であった。術後13ヶ月からPro-GRPの上昇を認め、PET/CTで卵巣腫瘍内にFDGの集積亢進を認めた。原発性卵

巣癌が疑われたため、子宮全摘、両側卵管卵巣摘出および大網切除術を施行した。卵巣腫瘍内に紡錘形細胞と類円形細胞が混在しており、紡錘形細胞は卵巣線維腫と診断した。類円形細胞は、肺癌切除検体に類似し、神経内分泌マーカー陽性であり、LCNECによる卵巣腫瘍内転移と診断した。 **結論.** LCNECの卵巣腫瘍内転移を経験した。良性腫瘍が併存するが、腫瘍マーカーが上昇するなど再発が示唆される症例には腫瘍内転移も考慮すべきである。

索引用語 — 肺癌, 肺大細胞神経内分泌癌, 腫瘍内転移,

¹日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野。
論文責任者: 清家正博。

受付日: 2018年11月13日, 採択日: 2018年12月25日。

卵巣線維腫

はじめに

卵巣転移を生じる悪性腫瘍は消化器癌の頻度が高く、肺癌の卵巣転移は比較的稀とされる。今回我々は、良性卵巣腫瘍内に肺大細胞神経内分泌癌 (large-cell neuroendocrine carcinoma; LCNEC) の卵巣内転移をきたした症例を経験した。卵巣腫瘍内への腫瘍内転移の報告例は少なく、文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例：79歳，女性。

主訴：咳嗽。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：20本/日×55年。

現病歴：遷延する咳嗽のために近医を受診し、胸部X線検査にて異常陰影を指摘された。精査目的で、当院呼吸器内科に紹介となった。

受診時現症：PS-1，体温 35.9℃，血圧 143/87 mmHg，脈拍 80/分 整，意識清明，表在リンパ節腫脹なし，呼吸音清，心雑音なし，腹部異常なし，その他，特記すべき身体所見なし。

受診時検査所見：血算，生化学検査では明らかな異常は認めなかった。腫瘍マーカーでは，Pro-GRP 127.6 pg/ml と上昇を認めた。

胸部単純 X 線写真：左肺門部に結節影を認めた。

胸腹部単純 CT 検査：左下葉に 25 mm 大の結節影と左肺門部のリンパ節腫大を認めた。右卵巣に長径 15 cm 大の巨大な腫瘤を認めた (Figure 1A, 1B)。

骨盤部造影 MRI 検査：右卵巣腫瘤は T1 強調画像，T2 強調画像で低信号を示した。

PET/CT 検査：左下葉の結節影に FDG の集積亢進を認めたとが，卵巣腫瘍内には異常集積を認めなかった (Figure 1C, 1D)。

臨床経過：左下葉の結節影に対して経気管支肺生検を施行し，非小細胞肺癌 cT2bN1M0 stage IIB と診断した。

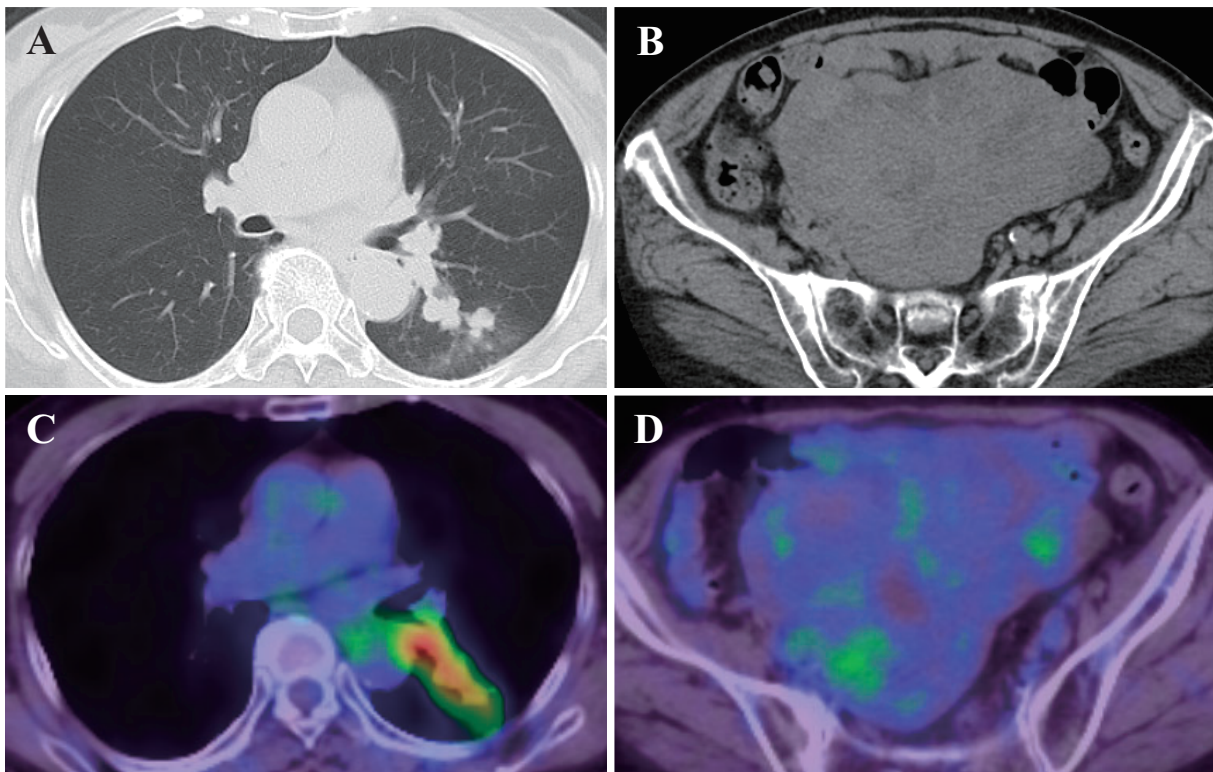


Figure 1. Chest CT showed a mass in the left S⁶ (A) and ovarian tumor (B). PET/CT demonstrated a high uptake at the mass in the left S⁶ (C) and a low FDG uptake in ovarian tumor (D).

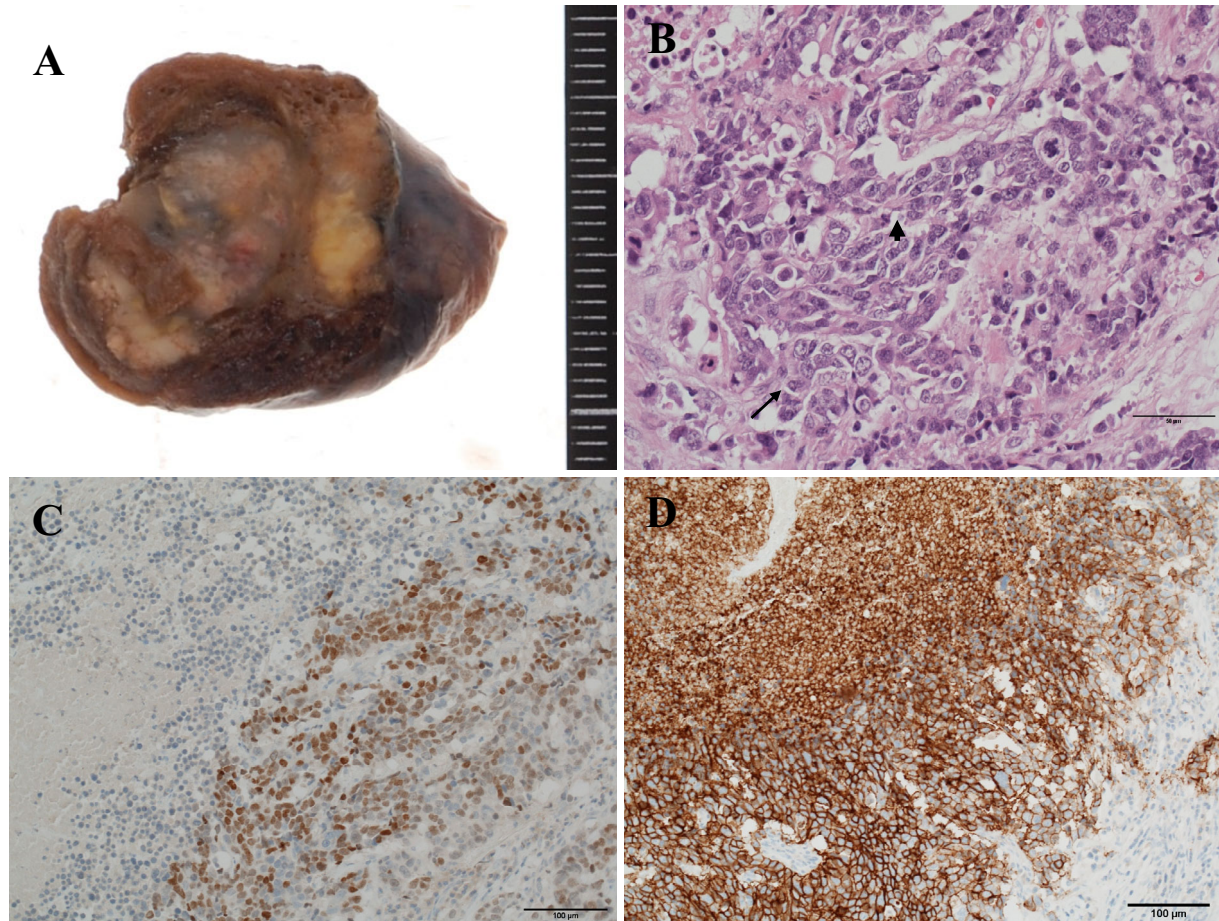


Figure 2. (A) The macroscopic findings of the resected lung tumor. (B) A high-magnification view. Histologic features of the tumor cells include a large cell size, low nuclear/cytoplasm ratio, clear nucleoli and high mitotic rate ($\times 400$). The tumor cells were positive for thyroid transcription factor-1 (C) and synaptophysin (D) ($\times 400$).

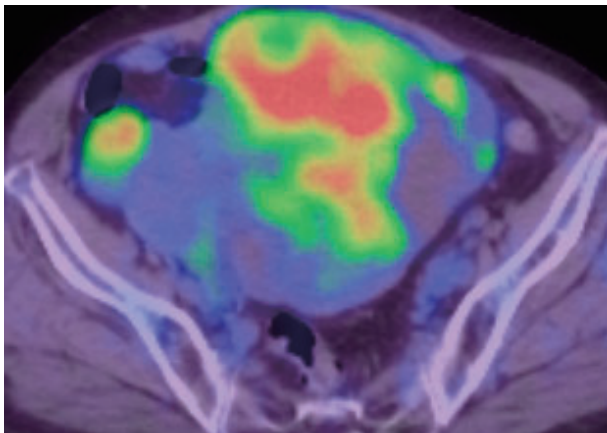


Figure 3. PET/CT at one year eleven months after surgery revealed a high FDG uptake in the ovarian tumor.

卵巣腫瘍はMRI所見，PET/CT所見から莢膜細胞腫や線維腫などの良性腫瘍と判断した．非小細胞肺癌に対して手術を施行したが，リンパ節が下行大動脈に浸潤して

いたため，左下葉部分切除のみとなった．病理病期はstage IIIA期 (pT3N1M0)であった．腫瘍剖面像では，黄色調の壊死が目立つ灰白色の結節を認めた (Figure 2A)．Hematoxylin eosin (HE) 染色では，小さい核小体と空胞状の核をもつ異型細胞にロゼット構造や核の木目込み像を認め，神経内分泌系への分化が疑われた (Figure 2B)．免疫組織染色において，thyroid transcription factor-1 (TTF-1) 陽性に加えて (Figure 2C)，synaptophysin (Figure 2D)，chromogranin A，CD56 陽性を示し LCNEC と診断した．術後治療として，カルボプラチン (AUC 5) + エトポシド (80 mg/m²) を 4 コースと胸部放射線治療 (50 Gy/25 Fr) を施行した．Pro-GRP は正常範囲内まで減少したが，術後 13 ヶ月から徐々に上昇傾向を認めた．CT 検査などの全身検索を行ったが，再発巣を同定できず，術後 23 ヶ月に PET/CT を行った．右卵巣腫瘍内に FDG の異常集積を認め，卵巣腫瘍内転移もしくは原発性卵巣癌が疑われ (Figure 3)，女性診療科にて，広汎子宮全摘術，両側卵管卵巣摘出および大網切除術を

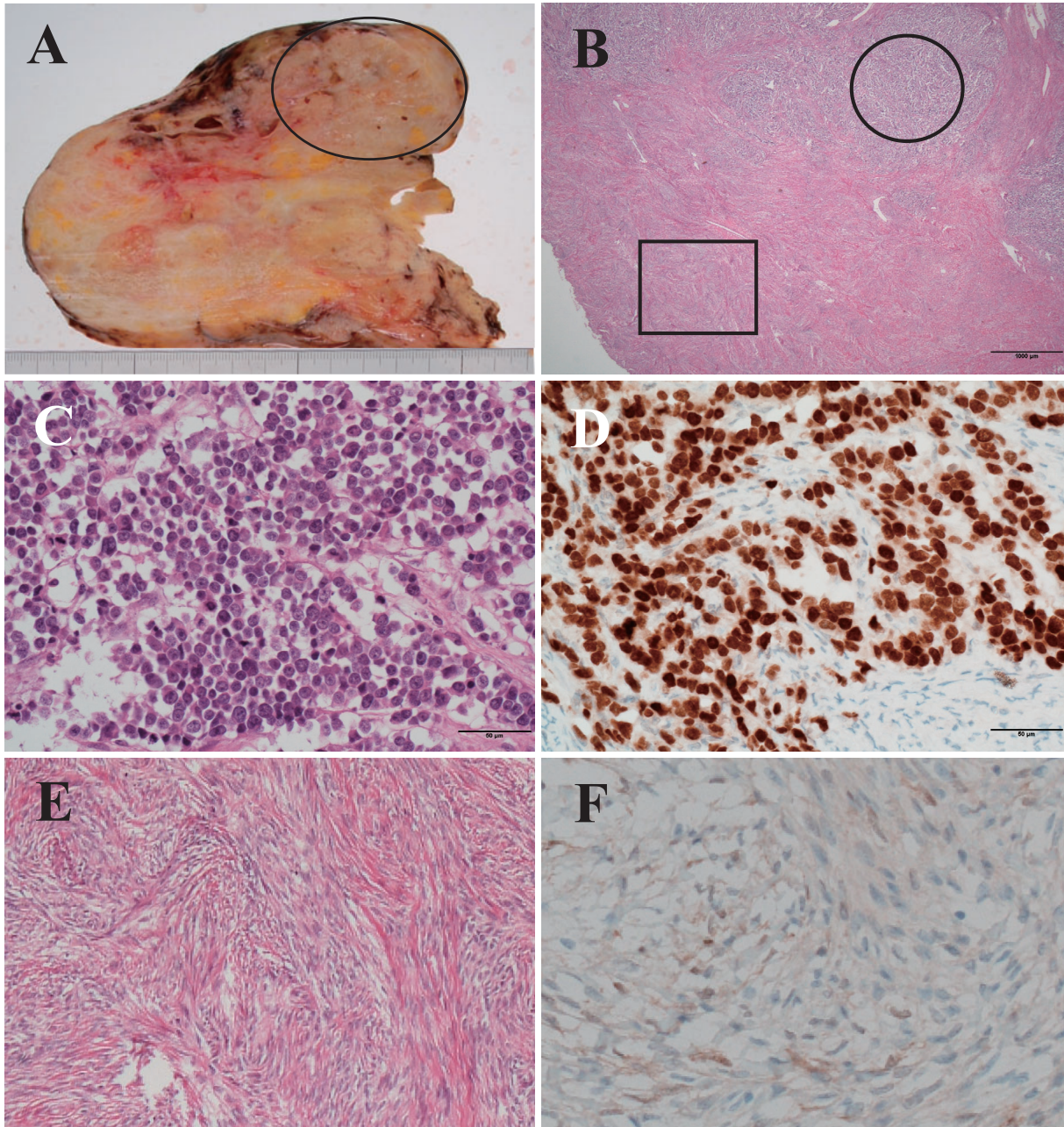


Figure 4. (A) The macroscopic findings of the resected ovarian tumor ($\times 50$). (B) A low-magnification view (H.E. staining). The ovarian tumor was composed of mixed populations of spindle-shaped tumor cells (square) and round-shaped tumor cells (circle) ($\times 400$). (C) A high-magnification view of the circle. The histologic features of the tumor cells are similar to those of lung cancer ($\times 400$). (D) The tumor cells were positive for TTF-1 ($\times 400$). (E) A high-magnification view of the square. Spindle-shaped tumor cells are arranged in storiform patterns ($\times 400$). (F) The tumor cells were positive for calretinin and negative for α -inhibin ($\times 400$).

行った。右卵巣は、 $17 \times 15 \times 10$ cm 大であり、被膜破綻をきたしていた。腫瘍断面では、肉眼的に黄白色充実性で硬度が高い部位と境界不明瞭な灰白色調の結節病変を認めた (Figure 4A)。病理所見では、線維性の間質内に腫瘍胞巣を認め (Figure 4B)、腫瘍胞巣の強拡大では、核/

細胞質比が高く異型性の強い細胞を密に認めた (Figure 4C)。免疫組織染色において、TTF-1 陽性 (Figure 4D) かつ PAX8 陰性、神経内分泌マーカーが陽性であり、LCNEC の卵巣内転移と診断した。線維性の間質は、好酸性から淡明な細胞質をもつ紡錘形細胞が花むしろ状配列

で錯綜し (Figure 4E), 紡錘形細胞は calretinin 陽性, α -inhibin 陰性 (Figure 4F) であり, 臨床経過や画像所見も合わせて線維腫と診断した. 左卵巢, 子宮, 大網に異型細胞は認めなかった. 術後1ヶ月で腹腔内転移を認め, アムルピシン (35 mg/m²) 2コースを投与し, 腫瘍縮小を認めた.

考 察

LCNECは1991年にTravisら¹が提唱し, 1999年のWHO肺癌組織分類で大細胞癌の一亜型とされた神経内分泌腫瘍である. 従来の非定型カルチノイドと小細胞癌の中間の生物学的特性を有し, 肺癌切除例中の約2~3%程度とされる比較的稀な組織型である.² 高齢者, 男性, 重喫煙者に多い²と報告されている. LCNECは, 外科切除にて診断されることが多いが, 術後病期I期においても予後は不良である.² Iyodaら³は, LCNECの生物学的特性は小細胞癌に類似しており, 手術単独症例の予後は不良であるため, 早期例においても術後補助療法を行うことを推奨しており, Rossiら⁴はシスプラチンとエトポシドによる術後補助療法の有効性を示している.

肺癌の転移病巣は脳, 骨が多く, 腹部臓器では肝臓, 副腎, 腎臓の順に転移頻度が高いとされるが,⁵ 子宮や卵巢を含む子宮付属器への転移は少なく, Mazurら⁶は5%以下と報告している. 本邦の剖検においては, 卵巢転移を生じた全悪性腫瘍の中で肺癌は1.3%であったと報告されている.⁷ 卵巢への転移形式として血行性, リンパ行性, 腹膜播種, および混合型が挙げられ, 女性生殖器, 乳腺, 消化管から両側の卵巢に転移することが多い.⁸ 本症例は, LCNECが併存した卵巢線維腫内に転移をきたした稀な症例である. LCNECは, 小腸, 扁桃などへの転移は報告されているが,^{9,10} 線維腫などの性索間質性腫瘍への腫瘍内転移の報告は認めない.

腫瘍内転移の定義として, 2つ以上の腫瘍が存在すること, 異なる腫瘍が同一の領域に発生して生じる「衝突癌」を除外することなどが挙げられる.¹¹ Ottossonら¹²によると, 遠隔転移を有した全悪性腫瘍において, 約1/600の頻度で腫瘍内転移が生じたと報告している. 転移元の腫瘍 (donor tumor) として, 肺癌, 腎癌, 乳癌, 悪性黒色腫などが報告されている. Donor tumorとして肺癌が多い理由は, 肺は血流が豊富で, 呼吸に伴って癌細胞が容易に分離するため, 肺静脈から体循環に入り全身に運ばれるためと考えられている.¹³ 転移先の腫瘍 (recipient tumor) としては, 中枢神経系腫瘍, 甲状腺腫瘍, 腎腫瘍などの良性腫瘍が多い.¹⁴ 腫瘍内転移96例中, 悪性腫瘍への転移は40例, 良性腫瘍への転移は56例であったと報告されている.¹⁵ Recipient tumorに良性腫瘍が多い原因として, 悪性腫瘍は嫌気性解糖が優位であ

るが, 良性腫瘍は嫌気性解糖が少なく, 悪性腫瘍の発育に必要な栄養成分と競合しないためとされる.¹⁴ さらに, 腫瘍内には脂肪やグリコーゲンが多く, 癌細胞の生育に適していること, 長期間の癌細胞の曝露を受けることなどが考えられている.

本症例に関しては, 衝突癌であった可能性も完全には否定できない. しかし, 病理所見で線維腫内を浸潤するように肺癌細胞を認めていたこと, 2つの組織型の分布が明瞭に区別できなかったことから, 腫瘍内転移と判断した. 卵巢原発のLCNECであった可能性も挙げられるが, 肺癌のマーカーであるTTF-1陽性であり, 卵巢原発のLCNECを否定した. さらに, 本症例では初診時から卵巢腫瘍を認めていた. 化学放射線療法後に経時的に上昇した腫瘍マーカーから肺癌の再発が疑われた. 精査を繰り返したが転移巣の同定には至らず, PET/CT検査にて, 卵巢腫瘍にFDGの異常集積を新たに認め, 卵巢腫瘍内転移を疑う契機となった. 良性腫瘍が併存するが, 腫瘍マーカーの上昇などで再発が疑われ, 画像検査で転移巣を同定できない場合には, 腫瘍内腫瘍転移の可能性を考慮しMRIやPET/CTなどで良性腫瘍の質的变化を評価する必要があると考えられた.

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

謝辞: 本症例の病理組織の御検討をいただいた当院病理診断科寺崎泰弘先生, 功刀しのぶ先生に深謝いたします. 本症例の手術を御担当いただいた当院女性診療科山本晃人先生, 黒瀬圭輔先生と当院呼吸器外科白田実男先生に深謝いたします.

本症例の要旨は第179回日本肺癌学会関東支部学術集会で報告した.

REFERENCES

1. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB Jr, Nieman L, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol.* 1991;15:529-553.
2. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, Ohwada H. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer.* 2001;91:1992-2000.
3. Iyoda A, Hiroshima K, Nakatani Y, Fujisawa T. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: its place in the spectrum of pulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:702-707.
4. Rossi G, Cavazza A, Marchioni A, Longo L, Migaldi M, Sartori G, et al. Role of chemotherapy and the receptor

- tyrosine kinases KIT, PDGFRalpha, PDGFRbeta, and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2005;23:8774-8785.
5. 石垣武男. 肺癌の腹部臓器転移の CT 診断—特に副腎転移について—. 肺癌. 1984;24:229-238.
 6. Mazur MT, Hsueh S, Gersell DJ. Metastases to the female genital tract. Analysis of 325 cases. *Cancer*. 1984;53:1978-1984.
 7. 小林俊三. 乳癌の卵巣転移. *Karkinos*. 1992;5:983-987.
 8. *Novak's Gynecology*. 12th ed. 1996:1212-1214.
 9. 片山公実子, 熊本牧子, 大屋貴広, 森田剛平, 大林千穂, 木村 弘. 多発小腸転移により発見された肺大細胞神経内分泌癌の 1 例. 肺癌. 2015;55:113-118.
 10. 奥田祐亮, 田中雄悟, 清水奈保子, 小川裕行, 法華大助, 眞庭謙昌. 扁桃転移を伴った肺大細胞神経内分泌癌の 1 例. 肺癌. 2017;57:41-45.
 11. Moody P, Murtagh K, Piduru S, Brem S, Murtagh R, Rojiani AM. Tumor-to-tumor metastasis: pathology and neuroimaging considerations. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5:367-373.
 12. Ottosson L, Berge T. Metastasis from carcinoma to carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1968;73:481-488.
 13. Suwa K, Yoshida M, Shimizu S, Otsuki Y, Kobayashi H. Tumor-to-Tumor Metastasis from Gastric Cancer to a Benign Phyllodes Tumor of the Breast. *Jpn J Breast Cancer*. 2005;30:141-147.
 14. Richardson JF, Katayama I. Neoplasm to neoplasm metastasis. *Arch Pathol*. 1971;91:135-139.
 15. Ortega P Jr, Li IY, Shimkin M. Metastasis of neoplasms to other neoplasms. *Ann West Med Surg*. 1951;5:601-609.